

**DIE KLINISCHE UND
PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DES
INHALATIVEN PROVOKATIONS-TESTES
MIT ACETYLCHOLIN**

Gerhard König

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553820_0002

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med.E.BUCHBORN

und dem Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität
München

Vorstand: Prof.Dr.med.G.FRUEHMANN

DIE KLINISCHE UND PROGNOSTISCHE BEDEUTUNG DES INHALATIVEN
PROVOKATIONS-TESTES MIT ACETYLCHOLIN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwigs Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

GERHARD KÖNIG
aus Thannhausen

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Prof.Dr.G.FRUHMANN

Mitberichterstatter: Prof.Dr.E.BUCHBORN

Dekan: Prof.Dr.W.SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 15.6.1976



Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. <u>Einleitung</u>	1
II. <u>Methodik</u>	4
1.0 <u>Querschnittuntersuchung</u>	4
1.1 <u>Auswahl der Probanden</u>	4
1.1.1 Gesunde	4
1.1.2 Patienten mit bronchitischer Symptomatik	5
a) ohne Bronchialobstruktion	5
b) mit Bronchialobstruktion	5
1.1.3 Patienten ohne bronchitische Symptomatik	5
1.2 <u>Anamnestische Befunde</u>	6
1.2.1 Rauchkonsum	6
1.2.2 Asthmoide Reaktionen	6
1.2.3 Allergien	7
1.2.4 Erkrankungen der Atemwege	7
1.3 <u>Versuchsanordnung</u>	8
1.3.1 Inhalationsverfahren	8
a) technische Angaben	8
b) Durchführung	8
1.3.2 Messung der Lungenfunktionsparameter	9

	Seite
2.0 <u>Längsschnittuntersuchung</u>	10
2.1 <u>Auswahl der Probanden zur Nachunter- suchung</u>	10
2.2 <u>Zwischenanamnese</u>	10
2.3 <u>Wiederholung des Acetylcholin-Testes</u>	10
 III. <u>E r g e b n i s s e</u>	 11
1.0 <u>Querschnittuntersuchung</u>	11
1.1 <u>Ergebnisse und Häufigkeitsverteilungen in den einzelnen Kollektiven</u>	11
1.1.1 Gesunde	11
1.1.2 Patienten mit bronchitischer Sympto- matik	15
a) ohne Bronchialobstruktion	15
b) mit Bronchialobstruktion	18
1.1.3 Patienten ohne bronchitische Sympto- matik	21
1.2 <u>Vergleich der Kollektive</u>	22
1.2.1 Meßwerte	22
1.2.2 Anamnestische Befunde	25
1.3 <u>Zusammentreffen von anamnestischen Befunden und Ergebnissen des Acetylcho- lin-Testes</u>	27
1.3.1 Asthmoide Reaktionen	27
1.3.2 Allergische Anamnese	28

	Seite
1.3.3 Rauchkonsum	28
1.4 <u>Vergleich der ACH-induzierten Änderung spirometrischer Größen mit der ent- sprechenden Atemwegwiderstandsänderung</u>	30
2.0 <u>Längsschnittuntersuchung</u>	32
2.1 <u>Vergleich der ACH-induzierten Resistance- Veränderung von Erst- und Zweituntersuchung</u>	32
2.1.1 Zweituntersuchung nach 1 bis 4 Wochen	32
2.1.2 Zweituntersuchung nach 1/2 bis 1 Jahr	34
2.2 <u>Anamnestische Befunde und Verhalten des ACH-Testes</u>	35
2.3 <u>Einzelfälle</u>	38
 IV. <u>D i s k u s s i o n</u>	 42
1.0 <u>Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse</u>	42
1.1 <u>Querschnittuntersuchung</u>	42
1.2 <u>Längsschnittuntersuchung</u>	44
2.0 <u>Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur</u>	45

	Seite
3.0 <u>Spezielle Diskussion</u>	48
3.1 <u>Unterschiedliche ACH-Empfindlichkeit bei Patienten mit Bronchitis</u>	48
3.2 <u>Mögliche Ursachen und Beeinflussung der ACH-Empfindlichkeit</u>	49
3.3 <u>Prognostische Bedeutung des ACH-Testes</u>	51
V. <u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	54
Verzeichnis der Abkürzungen	57
Literaturverzeichnis	58

Lebenslauf

I. E i n l e i t u n g :

Eine Reihe von Autoren schreibt dem parasympatischen Nervensystem - insbesondere der Überträgersubstanz Acetylcholin - eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese von Bronchialobstruktionen zu (22, 27, 37, 59, 70, 74). Ein wichtiger Beitrag zu dieser Erkenntnis war erstens die Beobachtung, daß durch Atropin ein Großteil von Atemwegsobstruktionen gebessert, bzw. prophylaktisch verhindert werden kann (1, 4, 11, 12, 22, 25, 48, 64, 74, 82), zweitens der Einfluß des Nervus vagus bei experimentell erzeugten Bronchialobstruktionen (20, 32, 38, 40, 45, 46, 48, 76, 82, 83). Außerdem war Acetylcholin neben Histamin (6, 27) und Serotonin (12, 31, 32, 40, 67) seit langem als körpereigenes bronchokonstriktives Agens bekannt (12).

CURRY konnte 1947 zeigen, daß Asthmatiker empfindlicher auf Acetylcholin und Histamin reagieren als Gesunde (14). Diese Beobachtung wurde in einer Reihe von Arbeiten bestätigt (7, 9, 15, 24, 43, 53, 54, 61, 62, 68). Diese Irritabilität des Bronchialsystems kann auch bei Inhalation von Stäuben (5, 13, 56, 57, 69, 72) oder Kaltluft (49, 50, 51) zu Tage treten.

Da die Lungenfunktion beim Asthmatiker - insbesondere beim Jugendlichen - im anfallsfreien Intervall keinen Unterschied zum Gesunden zeigt (8, 52, 61) brachten mehrere Autoren - basierend auf den oben erwähnten Erkenntnissen - den Vorschlag, die Inhalation von Acetylcholin als Provokation bei der Diagnostik latenter Bronchialobstruktionen anzuwenden (24, 35, 36, 39, 54).

Entsprechend den technischen Möglichkeiten konnten bei Untersuchungen auf diesem Gebiet nur spirometrische Größen erfaßt werden (10, 18, 43, 53, 54, 61, 63). Heute haben wir jedoch mit der Ganzkörperplethysmographie eine optimale Methode zur genauen Messung bronchialer Strömungswiderstände (17, 55). Es soll deshalb Aufgabe dieser Arbeit sein, die normale Reaktion auf Acetylcholin-Inhalation von der abnormen mit Hilfe des Ganzkörperplethysmographen abzugrenzen. Außerdem wird versucht, den Zusammenhang mit der klinischen Diagnose und anamnestischen Befunden darzustellen. Ferner soll die Frage beantwortet werden, ob für die klinische Routine der apparative Aufwand eines Ganzkörperplethysmographen erforderlich ist oder ob anhand spirometrischer Größen entsprechende Ergebnisse erzielt werden können.

Nach ULMER (71) haben ca. 8 % der gesunden Bevölkerung hyperreagible Atemwege. Wir wollen der Frage nach der Konstanz eines solchen Befundes nachgehen, sowie die Bedeutung eines positiven Acetylcholin-Testes im Hinblick auf die Entwicklung respiratorischer Symptome prüfen. Bestünde eine solche prognostische Bedeutung des Acetylcholin-Testes, ergäbe sich die Möglichkeit, Personen beim Eintritt in gefährdete Berufe, wie Bäcker, Drucker, Arbeiter im Staubmilieu etc. zu testen und entsprechend zu beraten.

II. Methodik :

1.0 Querschnittuntersuchung:

1.1 Probanden:

- 1.1.1 Bei einer Reihenuntersuchung von Angehörigen eines metallverarbeitenden Betriebes testeten wir 51 gesunde Personen (Durchschnittsalter $43,2 \pm 1,7$ Jahre). Davon waren 15 Personen (= 29 %) Raucher. Die Altersverteilung ist in Abb.1 dargestellt. Die Diagnose "gesund" wurde aufgrund von Anamnese, körperlicher Untersuchung, Bodyplethysmographie, Spirometrie, Thoraxröntgenbild, Elektrokardiogramm und blutchemischen Werten gestellt.

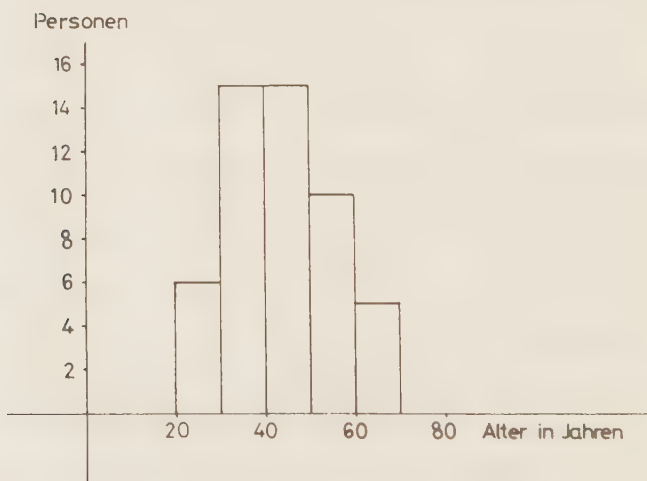


Abb. 1: Altersverteilung bei 51 Gesunden

1.1.2 Aus dem ambulanten und stationären Krankengut der Klinik sowie an Personen aus der oben genannten Untersuchungsreihe wurde an 62 Patienten mit bronchitischer Symptomatik der Acetylcholin-Test durchgeführt. Da es bei der einfachen Bronchitis keine typischen Ausfallerscheinungen gibt (58), waren wir bei der Einteilung auf subjektive Angaben über Husten und Auswurf angewiesen. Entsprechend den Atemwegwiderständen bei Ruheatmung wurde weiterhin in Patienten ohne Bronchialobstruktion ($R_o < 3$) und in Patienten mit obstruktiver Komponente ($R_o > 3$) eingeteilt.

- a) 32 der Patienten hatten eine normale Ausgangs-resistance. Das Durchschnittsalter war $41,1 \pm 2,0$ Jahre. 18 Personen (= 56 %) waren Raucher.
- b) 30 Patienten (Durchschnittsalter $48,5 \pm 2,5$ Jahre) wiesen erhöhte Werte des Atemwegwiderstandes in Ruhe auf ($R_o = 4,1 \pm 0,2$). Raucher waren 18 Personen (= 60 %).

1.1.3 8 Patienten aus dem Krankengut der Klinik, die keinen Anhalt für ein bronchitisches Geschehen boten, aber an definierten Erkrankungen litten, wurden untersucht.

Es handelte sich dabei um Lungenfibrosen ($n = 5$), je 1 Patient mit Bronchotracheomalazie, Bronchial-Carzinom und 1 Patientin mit Resistance-Erhöhung

($R_0 = 4,99$ cm WS/l/sec) aufgrund eines Oesophagus-Divertikels. Die Patienten waren im Mittel $49,8 \pm 7,5$ Jahre alt. 2 Personen waren Raucher.

1.2 Anamnestische Befunde:

1.2.1 Alle Probanden wurden nach ihren Rauchgewohnheiten befragt. Als Raucher wurde gewertet, wer mehr als 5 Zigaretten/die inhaliert; als Nichtraucher, wenn 5 Jahre oder länger nicht mehr geraucht worden war.

1.2.2 Zur Erfassung einer asthmoiden Reaktionsbereitschaft befragten wir jeden Patienten entsprechend den von KAPFERER (36) angegebenen 4 Punkten. Danach ist eine Anamnese verdächtig auf latent asthmoide Reaktionsbereitschaft, wenn der Patient angibt, daß er plötzlich keine Luft, bzw. Hustenreiz bekommt:

1. Beim Übergang von warmer in kalte Luft und umgekehrt.
2. Beim Einatmen von Staub oder Rauch.
3. Bei Nebel und Witterungswechsel.
4. Bei Aufregungen.

1.2.3 Um eine genaue allergische Anamnese erheben zu können, erstellten wir eine 12 Punkte umfassende Frageliste:

Die Fragestellungen sind (modifiziert nach WERNER (81)):

1. Rezidivierende Konjunktivitis, ev. saisonal
2. Niesanfälle und Fließschnupfen, ev. saisonal
3. Heuschnupfen
4. Infektunabhängige Bronchitiden, ev. saisonal
(besonders bei Jugendlichen)
5. Anfälle von Atemnot
6. Akute Speisenunverträglichkeit:
 - a) Erbrechen nach geringsten Dosen
 - b) Abrupte Durchfälle nach geringsten Dosen
7. Milchschorf, Neurodermitis
8. Anfallsweise Juckreiz, Ekzem
9. Nesselfieber, Urticaria
10. Hautausschläge nach Speisen oder Arzneimitteln
11. Vorübergehende Schwellungen im Gesicht
12. Migräne

Nach diesen Fragen wurde Eigen- und Familien-Anamnese erstellt.

1.2.4 Ferner wurden frühere oder bestehende Erkrankungen der Atemwege registriert.

1.3 Versuchsanordnung:

1.3.1 Inhalationsverfahren:

a) Technische Angaben

Acetylcholinchlorid bezogen wir von der Firma Merck. Es wurde in Aqua bidest im Gewichtsverhältnis 1 : 100 gelöst. Um eine mögliche Reizwirkung aufgrund von unphysiologischer H-Ionen-Konzentration zu erfassen, wurde der pH der Lösung gemessen ($\text{pH} = 7,41$).

Die 1 %-ige Acetylcholinlösung zerstäubten wir im Pari-Inhalator. In Vorversuchen ermittelten wir den Preßluft-Flow des Gerätes und die Menge der Lösung, die aufbereitet wurde. Wir konnten einen Flow von 1,8 l/min messen. Die Menge der zerstäubten Lösung betrug 0,4 ml/min. Nach Angaben von DIRNAGL beträgt der Druck des Inhalationsgerätes 0,8 atü. 90 % der Teilchen sind kleiner als $4,9 \mu$ und 10 % unterschreiten die Größe von $1,1 \mu$. Damit können selbst kleine und kleinste Bronchien sowie das Alveolargebiet erreicht werden (21).

b) Durchführung

Die Probanden inhalierten nach maximaler Expiration bis zur vollständigen Inspiration das Aerosol. Sie wurden aufgefordert, die Luft kurz anzuhalten und Hustenreize nach Möglichkeit zu unterdrücken.

Insgesamt wurden auf diese Art 5 Atemzüge des Aerosols inhaliert. Da die Vitalkapazität mit Alter, Gewicht und Größe korreliert (1) wird durch Inhalation von Vielfachen der Vitalkapazität eine Dosierung erreicht, die den individuellen Gegebenheiten gerecht wird.

Ca. 3 Minuten nach der Inhalation erfolgte die erneute Messung der Lungenfunktionswerte.

1.3.2 Messung der Lungenfunktionsparameter:

Vor und nach der Inhalation von Acetylcholin registrierten wir bei jedem Patienten den Atemwegwiderstand in Ruheatmung und die funktionelle Residualkapazität. Im Anschluß daran folgte die Messung der Vitalkapazität. Dabei wurde der Patient aufgefordert, aus der Atemmittellage maximal auszuatmen und anschließend vollständig einzuatmen. Sofort nach maximaler Inspiration schloß sich die Messung des Ein-Sekundenwertes nach Tiffeneau an. Sämtliche Lungenfunktionsparameter wurden vor und nach Inhalation von Acetylcholin im allgemeinen zweimal bestimmt. Alle Messungen wurden in einem volumenkonstanten Ganzkörperplethysmographen der Firma Jaeger im Sitzen durchgeführt (44).

2.0 Längsschnittuntersuchung:

- 2.1 Lungengesunde Probanden ($n = 3$), die eine Resistance-Zunahme von 2,5 cm WS/l/sec und mehr zeigten, wurden nach 1/2 bis 1 Jahr erneut einbestellt. Außerdem führten wir bei 27 Probanden entsprechend ihrer Verfügbarkeit eine Nachuntersuchung durch.
- 2.2 In der Zwischenanamnese sollten Veränderungen, die zwischen den beiden Untersuchungsterminen eintraten, erfaßt werden. Insbesondere waren für uns Veränderungen der Rauchgewohnheiten sowie der bronchitischen Symptomatik von Interesse.
- 2.3 Bei der Wiederholung des Acetylcholin-Testes benutzten wir die gleichen Geräte und gingen nach der Methode entsprechend der Querschnittuntersuchung vor.

III. E r g e b n i s s e :

1.0 Querschnittuntersuchung:

1.1 Ergebnisse und Häufigkeitsverteilungen in den einzelnen Kollektiven:

1.1.1 Gesunde

51 Gesunde mit einem Durchschnittsalter von 43,2 Jahren wurden untersucht.

Die Reaktionen auf ACH-Inhalation werden durch die Änderung der Lungenfunktionsparameter ausgedrückt. Für die einzelnen Lungenfunktionswerte sind die Mittelwerte, die Abweichung vom Mittelwert sowie die Standard-Abweichung in Tab. 1 aufgelistet. Dabei geben die Delta-Werte die Differenz des Meßwertes nach ACH minus des Ruhewertes an.

Tab.1: Meßergebnisse bei gesunden Probanden

		n	Mittelwert	Standard-Abweichung s
<u>vor ACH</u>	R _o	51	1,52 ± 0,08	0,56 cm WS/l/sec
	FRC _o	51	3519 ± 128	912 ml
	VK _o	40	4510 ± 117	740 ml
	FEV _{1,0 o}	40	3752 ± 109	687 ml
	Tiff. _o	40	83,3 ± 1,2	7,7 %
<u>nach ACH</u>	R _a	51	2,31 ± 0,17	1,18 cm WS/l/sec
	FRC _a	51	3573 ± 136	971 ml
	VK _a	37	4229 ± 155	810 ml
	FEV _{1,0 a}	37	3504 ± 107	651 ml
	Tiff. _a	37	77,9 ± 1,2	7,4 %
	Δ R	51	0,86 ± 0,12	0,85 cm WS/l/sec
	Δ FRC	51	115 ± 92	657 ml
	Δ VK	37	-296 ± 91	552 ml
	Δ FEV _{1,0}	37	-447 ± 80	488 ml
	Δ Tiff.	37	-4,3 ± 1,2	7,3 %

Die Häufigkeitsverteilung der Resistance-Veränderung auf ACH ($= \Delta R$) ist in Abb. 2 dargestellt. Die sich daraus ergebende Kurve entspricht angenähert einer Gaus'schen Glockenkurve. Daraus leitet sich unsere Beurteilung ab (Abb. 3):

Eine Resistance-Erhöhung bis einschließlich 2,50 cm WS/l/sec (= 2-s-Bereich) wird als normal, eine Zunahme von mehr als 2,50 cm WS/l/sec als Zeichen eines hyperreagiblen Bronchialsystems gewertet.

Demnach lagen 48 (= 94%) der Gesunden im Normalbereich. 3 Probanden (= 6%) zeigten eine abnorme Zunahme des Atemwegwiderstandes nach ACH-Inhalation. Ein Gesunder gab in der Anamnese asthmoide Reaktionen an. Die gemessenen Lungenfunktionswerte sowie die Reaktion auf Acetylcholin waren jedoch im Normbereich.

14 Gesunde wiesen eine allergische Anamnese auf. Die Reaktion auf Acetylcholin war jedoch in jedem Falle normal.

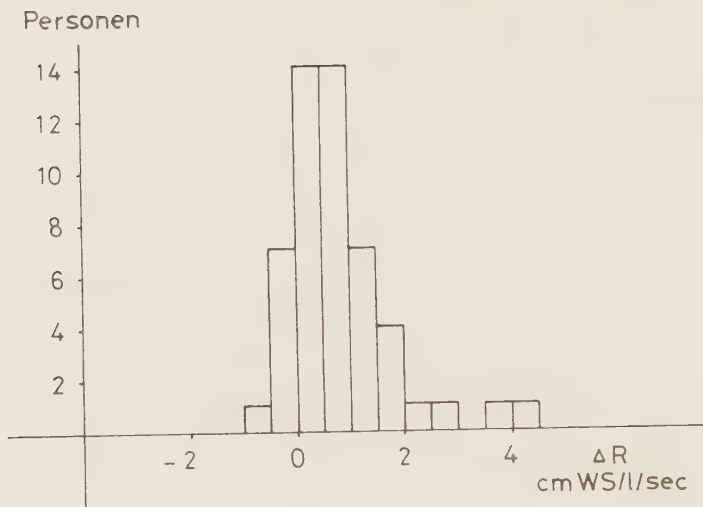


Abb. 2: Häufigkeitsverteilung der Resistance-Veränderung auf ACH-Inhalation bei 51 Gesunden

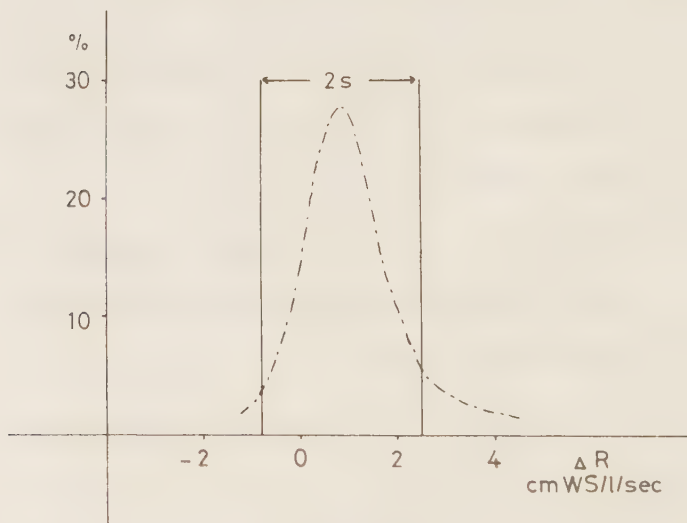


Abb. 3: Verteilung der Resistance-Veränderung

1.1.2 Patienten mit bronchitischer Symptomatik

a) Patienten ohne Bronchialobstruktion ($R_0 < 3$).

Bei 32 Patienten mit bronchitischer Symptomatik und normaler Ausgangsresistance wurde der ACH-Test durchgeführt. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug $41,1 \pm 2,0$ Jahre. Aus Tab. 2 sind die Mittelwerte, die Abweichung vom Mittelwert sowie die Standard-Abweichung der einzelnen gemessenen Lungenfunktionsparameter ersichtlich. Die Verteilung der Atemwegswiderstands-Änderung auf ACH-Inhalation zeigt Abb. 4.

Die Einteilung in normal- und abnorm-reagierende Probanden entsprechend den bei Gesunden ermittelten Normalwerten ergibt:

20 Personen (= 62 %) wiesen normale Reaktionen auf.

12 Patienten (= 38 %) reagierten abnorm.

Tab.2: Durchschnittliche Meßergebnisse bei Patienten mit
bronchitischer Symptomatik ohne Resistance-Erhöhung

		n	Mittelwert	Standardabweichung s
<u>vor ACH</u>	R _o	32	1,72 ± 0,10	0,07 cm WS/l/sec
	FRC _o	32	3570 ± 102	916 ml
	VK _o	21	4541 ± 216	991 ml
	FEV _{1,0 o}	21	3223 ± 202	927 ml
	Tiff. _o	20	72,5 ± 2,9	12,0 %
<u>nach ACH</u>	R _a	32	3,99 ± 0,52	1,52 cm WS/l/sec
	FRC _a	32	3826 ± 276	1573 ml
	VK _a	20	3705 ± 278	1243 ml
	FEV _{1,0 a}	20	2478 ± 221	969 ml
	Tiff. _a	20	67,5 ± 3,5	15,5 %
	Δ R	32	2,24 ± 0,30	1,02 cm WS/l/sec
	Δ FRC	32	251 ± 194	1090 ml
	Δ VK	20	-808 ± 173	794 ml
	Δ FEV _{1,0}	20	-775 ± 164	735 ml
	Δ Tiff.	20	-5,9 ± 2,5	11,1 %

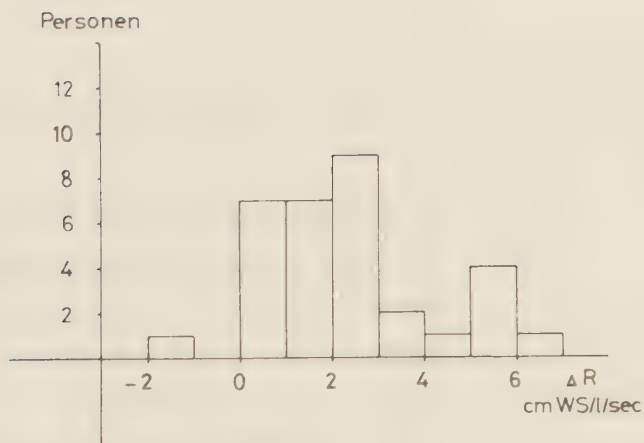


Abb. 4: Häufigkeitsverteilung der Resistance-Veränderung auf ACH-Inhalation bei 32 Patienten mit bronchitischer Symptomatik ($R_0 < 3$)

Bei 14 Patienten konnten wir asthmoide Reaktionen eruieren. Eine allergische Vorgeschichte hatten 12 Personen.

b) Patienten mit Bronchialobstruktion
($R_0 > 3$)

30 Patienten mit bronchitischer Symptomatik und leichter Bronchialobstruktion wurden untersucht. Die Patienten waren im Mittel $48,5 \pm 2,5$ Jahre alt. In Tab. 3 sind die in dieser Patientengruppe gemessenen Lungenfunktionsgrößen aufgeführt.

Es sind jeweils der Mittelwert, die Abweichung vom Mittelwert sowie die Standard-Abweichung der jeweiligen Meßgrößen aufgeführt.

Tab. 3: Durchschnittliche Meßergebnisse bei Patienten
mit bronchitischer Symptomatik mit Resistance-
Erhöhung ($R_o > 3$)

		n	Mittelwert	Standardabweichung s
<u>vor ACH</u>	R_o	30	$4,10 \pm 0,21$	1,16 cm WS/l/sec
	FRC_o	30	4196 ± 305	1669 ml
	VK_o	26	3704 ± 234	1191 ml
	$FEV_{1,o}$	26	2365 ± 192	978 ml
	$Tiff_o$	26	$64,6 \pm 3,1$	15,9 %
<u>nach ACH</u>	R_a	30	$7,65 \pm 0,53$	2,91 cm WS/l/sec.
	FRC_a	30	4489 ± 320	1753 ml
	VK_a	26	3162 ± 196	1001 ml
	$FEV_{1,o a}$	26	1779 ± 177	901 ml
	$Tiff_a$	26	$53,1 \pm 2,5$	12,8 %
	ΔR	30	$3,52 \pm 0,45$	2,49 cm WS/l/sec
	ΔFRC	30	275 ± 129	705 ml
	ΔVK	26	-542 ± 154	785 ml
	$\Delta FEV_{1,o}$	26	-586 ± 101	514 ml
	$\Delta Tiff.$	26	$-11,4 \pm 2,5$	12,6 %

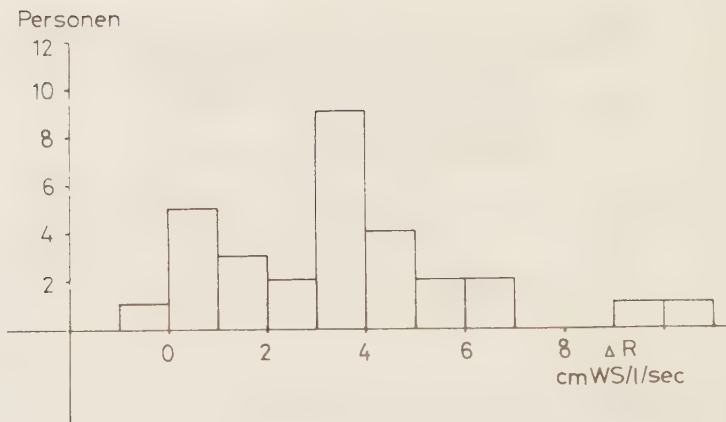


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der Resistance-Veränderung auf ACH-Inhalation bei 30 Patienten mit bronchitischer Symptomatik ($R_0 \rightarrow 3$)

Entsprechend unserer Bewertung wiesen 11 Patienten (= 37 %) eine normale, 19 Probanden (= 63 %) eine abnorme Reaktion auf.

Bei 22 Personen fanden sich Anhalte für asthmoide Reaktionen in der Anamnese. 11 Personen gaben in der Anamnese allergische Erkrankungen an.

1.1.3 Patienten ohne bronchitische Symptomatik:

8 Patienten, die keine Anzeichen für ein bronchitisches Geschehen boten, jedoch an definierten Erkrankungen der Atmungsorgane litten, wurden untersucht. Die Meßergebnisse sind aus Tab. 4 ersichtlich. Alle Patienten zeigten normale Reaktionen auf ACH-Inhalation.

Tab. 4: Durchschnittliche Meßergebnisse bei Patienten ohne bronchitische Symptomatik

		n	Mittelwert	Standardabweichung s
<u>vor ACH</u>	R _o	8	2,86 ± 0,45	1,27 cm WS/l/sec
	FRC _o	8	3286 ± 375	1059 ml
	VK _o	7	3079 ± 444	1174 ml
	FEV _{1,0 o}	7	2229 ± 238	629 ml
	Tiff _o	7	75,7 ± 7,4	19,58 %
<u>nach ACH</u>	R _a	8	3,17 ± 0,43	1,23 cm WS/l/sec
	FRC _a	8	3263 ± 304	860 ml
	VK _a	7	3150 ± 483	1277 ml
	FEV _{1,0 a}	7	2279 ± 393	1039 ml
	Tiff _a	7	72,9 ± 6,7	17,58 %
	ΔR	8	0,32 ± 0,32	0,92 cm WS/l/sec
	ΔFRC	8	-40,0 ± 227	641 ml
	ΔVK	7	-286 ± 178	470 ml
	ΔFEV _{1,0}	7	-324 ± 178	470 ml
	ΔTiff	7	-2,9 ± 3,3	8,6 %

1.2 Vergleich der Kollektive:

1.2.1 Meßwerte:

Vergleicht man die einzelnen Patientengruppen untereinander, so zeigt sich, daß Patienten mit bronchitischer Symptomatik - als Gruppe - deutlich stärkere Einschränkung der Lungenfunktionswerte nach ACH-Inhalation aufweisen, als Patienten ohne bronchitische Symptome oder Gesunde.

Zum Vergleich sind in Tab. 5 die Mittelwerte der einzelnen Parameter eingetragen. In Abb. 6 wird dieses Verhalten anhand der Resistancewerte demonstriert.

Tab. 5: Mittelwerte der gemessenen Lungenfunktionsparameter in den einzelnen Patientengruppen

		Gesunde	Pat.mit.bronch.Symptomen		Pat.ohne bronch.Symptome
			$R_0 < 3$	$R_0 > 3$	
vor ACH	R_0	1,52	1,72	4,10	2,86 cmWS/l/sec
	FRC_0	3519	3570	4196	3286 ml
	VK_0	4510	4541	3704	3058 ml
	$FEV_{1,0}$	3752	3223	2365	2229 ml
	$Tiff_0$	83,3	72,5	64,6	75,3 %
nach ACH	R_a	2,31	3,99	7,65	3,17 cmWS/l/sec
	FRC_a	3573	3826	4489	3263 ml
	VK_a	4229	3705	3162	2933 ml
	$FEV_{1,0}$	3304	2478	1779	2279 ml
	$Tiff_a$	77,3	67,5	53,1	69,7 %
	ΔR	0,86	2,24	3,52	0,32 cmWS/l/sec
	ΔFRC	115	251	275	- 40 ml
	ΔVK	- 296	- 808	- 542	-470 ml
	$\Delta FEV_{1,0}$	- 477	- 775	- 586	-324 ml
	$\Delta Tiff$	- 4,3	- 5,9	- 11,4	-2,9 %

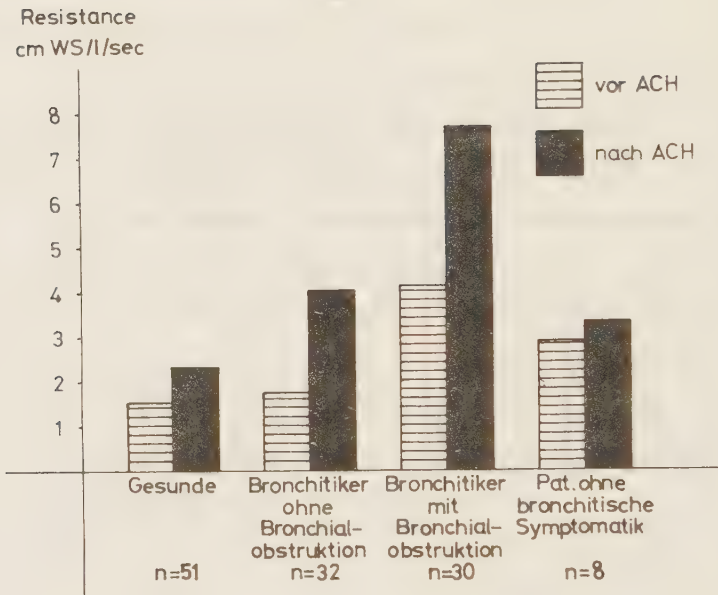


Abb. 6: Durchschnittliche Resistance-Werte vor und nach ACH-Inhalation in den einzelnen Patientengruppen

Das durchschnittliche Lebensalter lag in allen Gruppen im 5. Lebensjahrzehnt, sodaß die unterschiedliche bronchokonstriktorische Wirkung des ACH-Aerosols nicht auf Altersveränderungen beruhen kann.

Der Anteil von Probanden, die mit abnormer Resistance-Zunahme reagieren, ist bei den Patienten mit Bronchitis signifikant höher, als bei Gesunden ($p < 0,001$) (siehe Tab. 6).

Tab. 6: Aufschlüsselung der einzelnen Patienten-Gruppen in normal und abnorm reagierende Probanden.

	Gesunde n=51	Bronchitiker ohne Bronch.- Obstruktion n=32	Bronchitiker mit Bronch.- Obstruktion n=30	Patienten ohne bronchitische Symptome n=8
Normale Reaktion: $\Delta R < 2,5$	48 (= 94 %)	20 (= 62 %)	11 (= 37 %)	8 (= 100 %)
Abnorme Reaktion: $\Delta R > 2,5$	3 (= 6 %)	12 (= 38 %)	19 (= 63 %)	-----

1.2.2 Anamnestische Befunde:

Sehr unterschiedlich waren die Rauchgewohnheiten bei den verschiedenen Gruppen von Probanden (Tab. 7). Der Anteil der Raucher liegt mit 58 % bei den Patienten mit bronchitischer Symptomatik doppelt so hoch wie ihr Anteil bei den Gesunden.

Tab. 7: Anteile der Raucher in den einzelnen Kollektiven

	Rauchkonsum ≤ 20/die	Rauchkonsum > 20/die	Gesamt
Lungengesunde n = 51	5 (= 10 %)	10 (= 20 %)	15 (= 29 %)
Bronchitiker ohne Obstrukt. n = 32	3 (= 10 %)	15 (= 48 %)	18 (= 56 %)
Bronchitiker mit Obstrukt. n = 30	6 (= 20 %)	12 (= 40 %)	18 (= 60 %)
Pat. ohne bronch. Symptomatik n = 8	1 (= 13 %)	1 (= 13 %)	2 (= 25 %)

Asthmoide Reaktionen gaben 22 (= 73 %) der Patienten mit bronchitischer Symptomatik und Bronchialobstruktion an. Bei 14 (= 44 %) der Bronchitiker ohne Erhöhung der Ausgangsresistance und bei 1 Gesunden war die Anamnese ebenfalls verdächtig auf latent asthmoide Reaktionen. 14 Gesunde (= 27 %), 12 Bronchitiker (= 40 %) ohne Resistance-Erhöhung und 11 (= 37 %) Bronchitiker mit Bronchialobstruktion hatten eine allergische Anamnese.

1.3 Zusammentreffen von anamnestischen Befunden und Ergebnissen des ACH-Testes

1.3.1 Asthmoide Reaktionen:

Bei 37 Probanden (Gesunde $n = 1$; Bronchitiker mit $R_0 < 3$ $n = 14$; Bronchitiker mit $R_0 > 3$ $n = 22$) war die Anamnese verdächtig auf latent asthmoide Reaktionsbereitschaft. In 23 von 37 Fällen wurde der Verdacht auf ein hyperreagibles Bronchialsystem durch den ACH-Test bestätigt (Tab. 8). Damit ergibt sich bei dieser Patientengruppe signifikant häufiger eine abnorme Reaktion auf ACH als bei der Vergleichsgruppe ($p < 0,001$).

Tab. 8: Aufteilung der Probanden mit anamnestisch begründetem Verdacht auf latent asthmoide Reaktionsbereitschaft in normal und abnorm reagierende Personen.

Anamnese	normale Reaktion $\Delta R < 2,5$	abnorme Reaktion $\Delta R > 2,5$
verdächtig 37 (= 100%)	14 (= 38 %)	23 (= 62 %)
leer 84 (= 100 %)	73 (= 87 %)	11 (= 13 %)

1.3.2 Allergie:

37 Probanden hatten in der Anamnese allergische Erkrankungen angegeben (Ergebnisse des ACH-Testes siehe Tab. 9). Der prozentuale Anteil von Probanden mit gesteigerter ACH-Empfindlichkeit ist bei der Gruppe mit allergischer Anamnese höher als bei der Vergleichsgruppe. Dieser Unterschied ließ sich jedoch statistisch nicht sichern ($p > 0,05$).

Tab. 9: Normale und abnorme Reaktionen bei Allergikern ($n = 37$) auf ACH-Inhalation

Allergische Anamnese	normale Reaktion $\Delta R < 2,5$	abnorme Reaktion $\Delta R > 2,5$
positiv 37 (= 100 %)	24 (= 65 %)	13 (= 35 %)
negativ 84 (= 100 %)	63 (= 75 %)	21 (= 25 %)

1.3.3 Rauchkonsum:

Raucher waren 53 der Untersuchten. Die Ergebnisse des ACH-Testes in Abhängigkeit vom Rauchkonsum zeigt Tab. 10. Raucher reagieren nicht statistisch signifikant häufiger abnorm als Gesunde ($p > 0,05$).

Tab. 10: Normale und abnorme Reaktionen bei
Rauchern (n = 53) auf ACH-Inhalation

	Normale Reaktion $\Delta R < 2,5$	Abnorme Reaktion $\Delta R > 2,5$
Nichtraucher < 5 Zig/die n = 68	51 (= 75 %)	17 (= 25 %)
Raucher > 5 Zig/die n = 53	36 (= 68 %)	17 (= 32 %)

1.4 Vergleich der ACH-induzierten Änderung spirometrischer Größen mit der entsprechenden Atemwegwiderstandsänderung

Bei 119 durchgeführten ACH-Tests wurden neben den Resistance- und FRC-Werten auch die spirometrischen Größen Vitalkapazität und Ein-Sekundenwert gemessen. In den folgenden Abbildungen sind die durch ACH-Inhalation hervorgerufenen Veränderungen der spirometrischen Größen den jeweils beim gleichen Patienten ermittelten Änderungen des Atemwegwiderstandes ($= \Delta R$) zugeordnet:

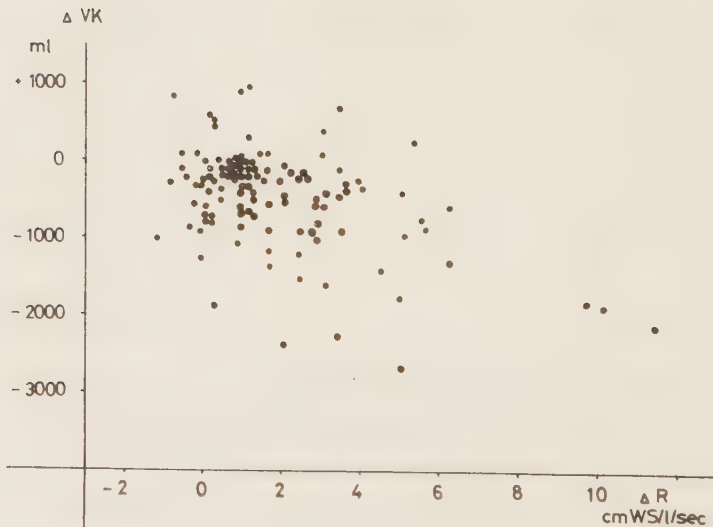


Abb. 7: Zuordnung der Vitalkapazitäts-Änderung (Ordinate) zur entsprechenden Resistance-Änderung (Abszisse)

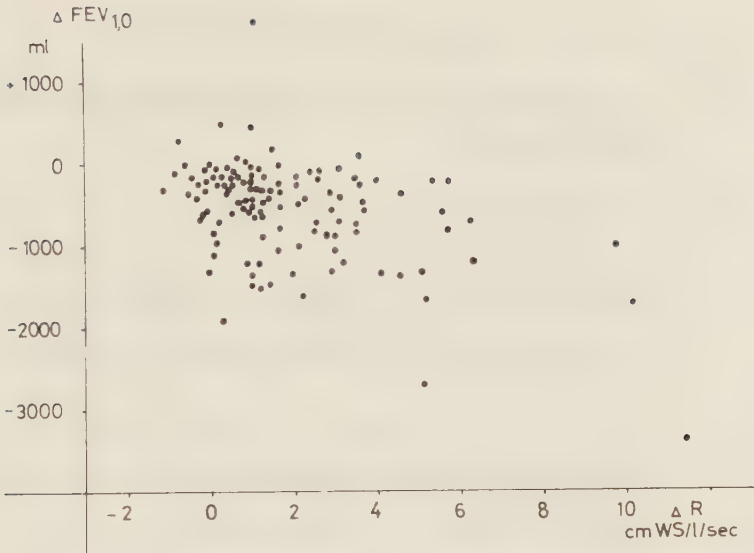


Abb. 8: Zuordnung der FEV_{1,0}-Änderung (Ordinate) zur entsprechenden Resistance-Änderung (Abszisse).

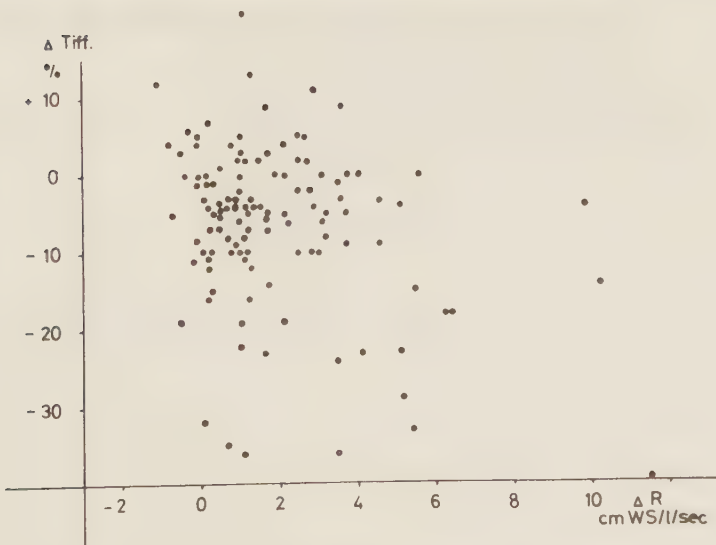


Abb. 9: Zuordnung der Tiff.%-Änderung (Ordinate) zur dazugehörigen Resistance-Änderung (Abszisse).

2.0 Ergebnisse der Längsschnittuntersuchung:

2.1 Vergleich der Resistance-Veränderung von Erst- und Zweituntersuchung:

2.1.1 Nachuntersuchung nach 1 bis 4 Wochen:

9 Patienten wurden innerhalb von 1 bis 4 Wochen nachuntersucht. In der Mehrzahl handelte es sich um ambulante oder stationäre Patienten der Klinik.

Anhand von Abb. 10 können die Werte der ACH-induzierten Resistance-Veränderung von Erst- und Zweituntersuchung verglichen werden.

5 Patienten waren zwischenzeitlich therapiert worden: Bei 3 dieser Patienten nahm die Reaktion auf ACH deutlich ab. Ein Patient zeigte verstärkte Reaktionen und in einem Fall veränderte sich der Resistance-Anstieg auf ACH nicht.

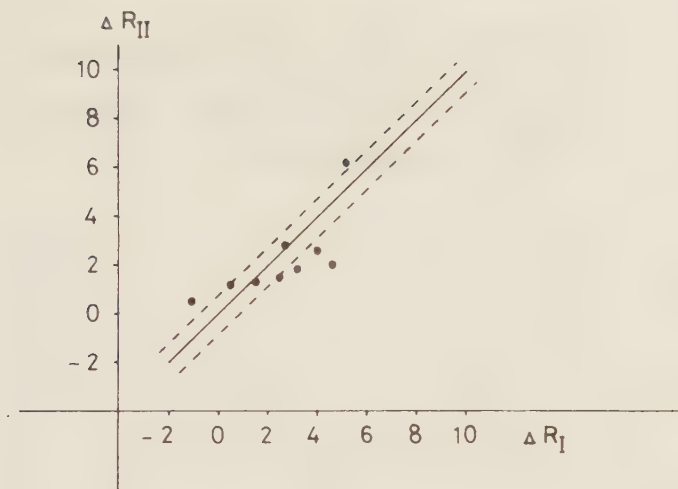


Abb. 10: Zuordnung der Resistance-Änderung von Erst- und Nachuntersuchung.

Abszisse: ΔR der Erstuntersuchung

Ordinate: ΔR der Zweituntersuchung

Die Diagonale ist der Ort für identische ΔR -Werte.

Vertrauensbereich = $\pm 0,82$

2.1.2 Nachuntersuchung nach 1/2 bis 1 Jahr:

21 Probanden konnten im Abstand von 1/2 bis 1 Jahr zur Erstuntersuchung nachuntersucht werden. Die Ergebnisse von Erst- und Nachuntersuchung sind in Abb. 11 gegenübergestellt.

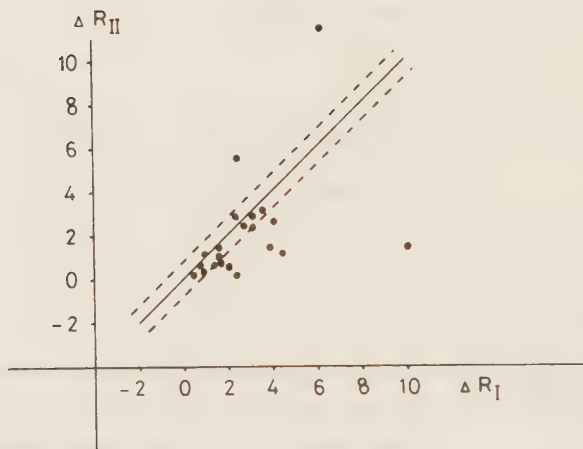


Abb. 11: Zuordnung der Resistance-Änderung von Erst- und Nachuntersuchung.

Abszisse: ΔR der Erstuntersuchung

Ordinate: ΔR der Zweituntersuchung

Die Diagonale ist der Ort für identische ΔR -Werte.

Vertrauensbereich = $\pm 0,82$.

2.2 Anamnestische Befunde und Verhalten des ACH-Testes

Im einzelnen sind Veränderungen der ACH-Empfindlichkeit und die jeweils bezeichnenden anamnestischen Befunde für alle Nachuntersuchten in Tab. 11 aufgeführt.

In 4 von 9 Fällen führte die Therapie der Bronchitis zu deutliche Abnahme der Reizantwort. Bei 3 Patienten war die Reaktion nach der Therapie unverändert, und bei 2 Patienten mit chronischer Bronchitis zeigte sich trotz Therapie eine Zunahme der Reagibilität auf Acetylcholin. Auch bei subjektiver Besserung der bronchitischen Symptome war in 3 Fällen der Resistance-Anstieg auf ACH gegenüber der Erstuntersuchung vermindert.

3 Gesunde, bei denen keine Veränderungen gegenüber der Erstuntersuchung festgestellt werden konnten, zeigten geringfügig schwächere Reaktionen auf ACH.

Bei 5 Gesunden und 4 Bronchitikern waren ebenfalls keine Veränderungen im Vergleich zur Erstuntersuchung zu eruieren. Die Unterschiede der Resistance-Änderung zwischen Erst- und Nachuntersuchung waren kleiner als 0,8 cm WS/l/sec und lagen daher innerhalb des Vertrauensbereiches. Somit wurde die Reagibilität als konstant gewertet.

Ein Patient mit Laryngitis und ein Patient mit einem leichten Infekt der oberen Luftwege zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zeigten ebenfalls eine unveränderte ACH-Empfindlichkeit bei der Nachuntersuchung.

In einem Fall klagte der bei der Erstuntersuchung für gesund befundene Patient über Husten, Auswurf und gelegentlich Atemnot. Die Beschwerden bestanden zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung seit ca. 3 Monaten. Die ACH-Empfindlichkeit stieg von $\Delta R_I = 2,60 \text{ cm WS/l/sec}$ auf $\Delta R_{II} = 5,60 \text{ cm WS/l/sec}$. Bei einem Patienten bestanden akute bronchitische Beschwerden. Die Reaktion auf ACH stieg um $5,25 \text{ cm WS/l/sec}$ gegenüber der Erstuntersuchung an. Ein weiterer Patient, der bei der Erstuntersuchung an einem akuten bronchitischen Infekt litt, war bei der Nachuntersuchung gesund. Die Reaktion auf ACH nahm um $8,72 \text{ cm WS/l/sec}$ gegenüber der Erstuntersuchung ab.

$U = \Delta R_{II} - \Delta R_I$	Anzahl der Probanden	Besondere Veränderungen gegenüber der Erstunters.
$U < -2,4$	$n = 3$	1 chron. Bronchitiker 1 Patient 1 Pat. mit asthm. Bronch. jetzt keine Beschwerden
$-2,4 \leq U < -0,8$	$n = 9$	3 chron. Bronchitiker 3 Gesunde 3 chron. Bronchitiker
$-0,8 \leq U \leq 0,8$	$n = 14$	5 Gesunde 4 chron. Bronchitiker 3 chron. Bronchitiker 1 Patient 1 Patient
$0,8 < U \leq 2,4$	$n = 2$	2 chron. Bronchitiker
$2,4 < U$	$n = 2$	1 Bronchitiker 1 Patient

Tab. 11: Gegenüberstellung der Veränderung der Reagibilität auf ACH und hervorsteckenden anamnestischen Befunden.
U gibt die Veränderung der Reagibilität an.

$$U = \Delta R_{II} - \Delta R_I$$

$$\Delta R_I = \text{ACH-induzierte R-Änderung bei der Erstuntersuchung.}$$

$$\Delta R_{II} = \text{ACH-induzierte R-Änderung bei der Nachuntersuchung.}$$

2.3 Einzelfälle:

1.) Gesunde, die bei der Erstuntersuchung positiv reagiert hatten:

3 der von uns untersuchten Probanden hatten bei der Erstuntersuchung mit einer abnormen Zunahme des Atemwegswiderstandes auf ACH reagiert. Abb. 12 zeigt die Reaktion auf ACH anhand der Resistance-Veränderung von Erst- und Nachuntersuchung.

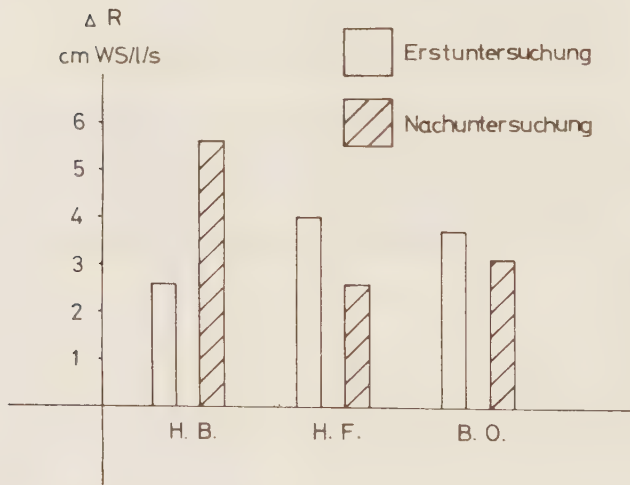


Abb. 12: Siehe Text

Patient H.B.:

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ist der Mann 61 Jahre alt. Einziger Befund bei der Untersuchung, die körperliche Untersuchung, Thoraxröntgenbild, Lungenfunktionsprüfung, Urinuntersuchung, EKG und blutchemische Werte umfaßt, ist ein leicht positiver ACH-Test ($\Delta R = 2,60$ cm WS/l/sec).

1/2 Jahr später wird der Patient nachuntersucht. Er klagt spontan über Husten, Auswurf und gelegentlich Atemnot. Diese Beschwerden bestehen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung seit 3 bis 4 Monaten. Jetzt steigt der Atemwegwiderstand von 1,90 cm WS/l/sec auf 7,50 cm WS/l/sec nach ACH-Inhalation an. Die Resistance-Zunahme beträgt 5,60 cm WS/l/sec. Der Mann ist Schreiner von Beruf. Die Staubbelastung am Arbeitsplatz ist nur gering.

Patient H.F.:

Bei dem 37-jährigen Probanden fällt bei der umfassenden Untersuchung nur ein positiver ACH-Test auf ($\Delta R = 4,03$ cm WS/l/sec). Der Mann ist Nichtraucher; an seiner Arbeitsstätte ist er nicht staubbelastet. Bei der Nachuntersuchung nach 1/2 Jahr steigt der Atemwegwiderstand von 1,70 auf 4,30 cm WS/l/sec nach ACH-Inhalation an. Somit zeigt sich ein Rückgang der ACH-induzierten R-Zunahme ($\Delta R = 2,60$ cm WS/l/sec); der ACH-Test bleibt dennoch leicht positiv.

Das ACH-Aerosol löst keinen Husten aus. Der Patient gibt keinerlei Beschwerden an. Atemnot habe er noch nie bei sich beobachten können.

Patient B.O.:

Der 26-jährige Mann bietet bei der klinischen Untersuchung keinen krankhaften Befund. Lediglich der Atemwegwiderstand steigt nach ACH-Inhalation abnorm an ($\Delta R = 3,73$ cm WS/l/sec). Seit 7 Monaten raucht der Proband nicht mehr. (vorher 50 Zigaretten/die). Bei der Nachuntersuchung nach einem $3/4$ Jahr ist der Anstieg des Atemwegwiderstandes auf ACH etwas geringer (Abb. 12): Die Resistance steigt von 2,41 auf 5,52 cm WS/l/sec nach Provokation mit Acetylcholin an ($\Delta R = 3,11$ cm WS/l/sec). Es läßt sich kein Anhalt für ein bronchitisches Geschehen finden. Im Beruf ist der Proband nicht staubbelastet.

2.) Verlauf:

Eine ambulante 38-jährige Patientin mit eindeutig bronchitischem Geschehen reagiert deutlich positiv auf ACH-Inhalation ($\Delta R = 4,00$ cm WS/l/sec). Nach Behandlung wird der ACH-induzierte R-Anstieg geringer, bleibt aber noch pathologisch (siehe Abb. 13) ($\Delta R = 2,65$ cm WS/l/sec).

Einen weiteren Monat später sinkt der Wert trotz zwischenzeitlicher Behandlung nicht weiter ab ($\Delta R = 2,78$ cm WS/l/sec).

Erst nach 1/2 Jahr ergibt sich eine normale Reaktion auf Acetylcholin-Inhalation ($\Delta R = 1,36$ cm WS/l/sec).

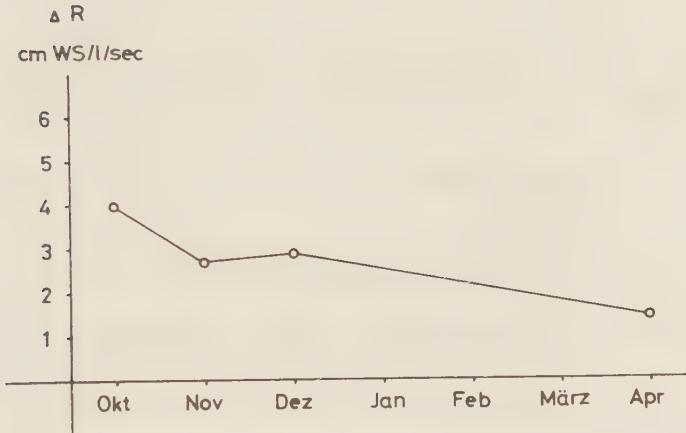


Abb. 13: Siehe Text

IV. D i s k u s s i o n :

1.0 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse:

1.1 Ergebnisse der Querschnittuntersuchung:

- (1) Nach ACH-Inhalation stieg der bronchiale Strömungswiderstand bei 51 Gesunden um durchschnittlich 0,86 cm WS/l/sec. an. Die Abweichung vom Mittelwert errechneten wir bei 0,12 cm WS/l/sec. Die Standardabweichung des Einzelwertes ergab sich mit 0,85 cm WS/l/sec. Die Verteilung entspricht näherungsweise einer Gaus'schen Glockenkurve (Abb.3).

Dem entsprechend bewerten wir:

Normale Reaktion wenn $\Delta R < 2,5$ (im 2s-Bereich)

Abnorme Reaktion wenn $\Delta R > 2,5$ (>2s-Bereich)

- (2) Bei 32 Patienten mit bronchitischer Symptomatik ohne Bronchialobstruktion stieg der Atemwegwiderstand im Durchschnitt deutlich stärker an als bei Gesunden:

$$\Delta R = 2,24 \pm 0,32 \text{ cm WS/l/sec}$$

- (3) Mit $3,52 \pm 0,45$ cm WS/l/sec. lag die mittlere R-Zunahme bei 30 Bronchitikern mit erhöhter Ausgangsresistance ebenfalls deutlich höher als bei Gesunden.

- (4) 8 Patienten mit pulmonalen Erkrankungen jedoch ohne bronchitische Symptomatik zeigten mit einem mittleren R-Anstieg von $0,32 \pm 0,32$ cm WS/l/sec ähnliche Reaktionen wie Gesunde.
- (5) Bei Vergleich der einzelnen Patientengruppen fällt auf, daß Patienten mit bronchitischem Geschehen signifikant häufiger abnorme Reaktionen auf Acetylcholin zeigen, als Gesunde ($p < 0,001$).
- (6) Bei 37 Patienten, die eine auf asthmoide Reaktionsbereitschaft verdächtige Anamnese hatten ($n = 37$), war eine gesteigerte ACH-Empfindlichkeit signifikant häufiger zu beobachten, als bei der Vergleichsgruppe ($p < 0,001$).
- (7) 37 Probanden waren Allergiker. 13 (= 35%) zeigten abnorme Reaktionen auf ACH. Gesunde Allergiker ($n = 14$) reagierten normal. Es reagierten nur allergische Bronchitiker pathologisch.
- (8) Bei 119 Personen erbrachten die Messungen der spirometrischen Parameter VK, $FEV_{1,0}$ und $FEV_{1,0}/VK$ % auf ACH-Inhalation keine Übereinstimmung mit der entsprechenden Veränderung des Atemwegwiderstandes.

1.2 Ergebnisse der Längsschnittuntersuchung:

- (1) Eine Verstärkung der ACH-Empfindlichkeit war bei einem Patienten mit akuter Bronchitis zu beobachten.

Ein Patient, der bei der Erstuntersuchung an einem akuten bronchitischen Infekt litt, war bei der Nachuntersuchung gesund.

Die ACH-Empfindlichkeit nahm gegenüber der Erstuntersuchung deutlich ab.

- (2) Von 3 Gesunden mit positiver Reaktion auf ACH bei der Erstuntersuchung traten bei einem Probanden innerhalb von 6 Monaten deutliche bronchitische Symptome auf. Die ACH-Empfindlichkeit nahm, verglichen mit der Erstuntersuchung, zu. Bei 2 Probanden verringerte sich die Reaktion, blieb jedoch oberhalb der Norm.

- (3) Eine Verminderung der Reagibilität auf ACH-Inhalation war in 4 von 9 Fällen nach Therapie der Bronchitis zu finden.

2.0 Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur:

Der mittlere Atemwegwiderstand während Ruheatmung bei Gesunden stimmt mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen überein (23, 34).

Nach ULMER (71) haben etwa 8 % der gesunden Bevölkerung ein überempfindliches Bronchialsystem. Wir fanden bei 6 % der untersuchten gesunden Probanden Anzeichen eines hyperreagiblen Bronchialsystems.

In Übereinstimmung mit früheren Veröffentlichungen (35, 53, 54, 61, 62) konnten wir bei Patienten mit bronchitischer Symptomatik eine überdurchschnittliche Reaktion auf ACH verglichen mit Gesunden feststellen.

SADOUL (61) gibt eine Wirkung des ACH-Aerosols bei 80 % der Bronchitiker an. Wir fanden bei 50 % der Patienten mit bronchitischer Symptomatik eine gesteigerte ACH-Empfindlichkeit.

Bei allen von uns untersuchten Kranken ohne bronchitische Symptomatik sowie bei 94 % der Gesunden war die Reaktion auf ACH normal. Auch bei Patienten mit Sklerodermie, Carzinoid-Syndrom und Hyperventilations-Syndrom (54) sowie bei Pneumoconiosen (58) konnte keine erhöhte Reagibilität festgestellt werden. Die Ergebnisse unserer Längsschnittuntersuchung deuten ebenfalls darauf hin, daß die Reagibilität des Bronchialbaumes mit der bronchitischen Symptomatik einhergeht.

Bei Infekten der Atemwege konnten wir, wie auch PARKER (54) eine vorübergehende Hyperreagibilität feststellen. Zu entsprechenden Ergebnissen kommt auch DEBELIĆ (19).

Im Einklang mit der im Schrifttum vertretenen Auffassung, daß Rauchen als kausaler Faktor für die einfache, wie für die obstruktive Bronchitis anzusehen ist (3, 42, 65, 66, 77, 79, 80), fanden wir bei den Patienten mit bronchitischer Symptomatik einen doppelt so großen Anteil von Rauchern wie bei Gesunden. Jedoch konnten wir eine pathologische Reaktion bei Rauchern nicht statistisch signifikant häufiger finden als bei Nichtrauchern.

Im Gegensatz zu Beobachtungen von SIMONSON (63) konnten wir bei unseren Untersuchungen in keinem Fall eine verstärkte Reaktion auf ACH bei Gesunden mit allergischer Anamnese feststellen.

DEBELIĆ findet in allen Fällen bei Patienten mit anamnestischen Bronchialobstruktionen auf unspezifische Umweltreize positive ACH-Teste (18).

Bei unseren Untersuchungen war bei 62 % der Probanden mit einer auf latent asthmoide Reaktionen verdächtigen Anamnese ein positiver ACH-Test zu beobachten.

Die ACH-induzierte Änderung der spiographisch meßbaren Größen Vitalkapazität, $FEV_{1,0}$ und $FEV_{1,0}$ in Prozent der Ist-Vitalkapazität zeigte bei 119 Personen keine Übereinstimmung mit der entsprechenden Veränderung des Atemwegswiderstandes. In früheren Arbeiten kamen die Verfasser ebenfalls zu dem Ergebnis, daß der relative wie der absolute Ein-Sekundenwert im Einzelfall nur ein sehr ungenaues, indirektes Maß für den Strömungswiderstand der Atemwege darstellt (9, 41). In diesem Sinne berichten auch DAUTREBANDE und Mitarb.: Der Atemwegswiderstand reagiert weitaus empfindlicher auf bronchodynamische Aerosole, als spirometrische Größen (17).

In Übereinstimmung mit anderen Arbeiten (10, 17, 60) sprechen unsere Ergebnisse jedoch dafür, bei Provokationstesten von den spirometrischen Größen gegebenenfalls den absoluten $FEV_{1,0}$ -Wert dem relativen Ein-Sekundenwert vorzuziehen.

3.0 Spezielle Diskussion:

3.1 Unterschiedliche ACH-Empfindlichkeit bei Patienten mit Bronchitis:

Patienten mit bronchitischer Symptomatik zeigen kein einheitliches Verhalten auf ACH vergleichbar mit Gesunden. Vielmehr erscheinen bei der Häufigkeitsverteilung die ΔR -Werte breit gestreut:

Ein Teil der Patienten reagiert nicht oder nur gering auf das ACH-Aerosol. Dies mag teilweise darauf beruhen, daß die Diagnose der einfachen Bronchitis von Angaben der Probanden über Husten und Auswurf abhängig ist und somit nervöser Reizhusten sowie die physiologische Bronchial-Toilette zu Fehlinterpretationen führen können. Andererseits ist jedoch auch bei Patienten mit bronchitischer Symptomatik und Resistance-Erhöhung dieses uneinheitliche Verhalten zu beobachten.

Bei einigen Patienten mit geringem R-Anstieg nach Provokation mit ACH trat sofort bei Beginn einer jeden Inhalation sehr starker Reizhusten auf. Bei dieser Gruppe könnte in der geringen Acetylcholin-Aufnahme die Ursache für eine vergleichsweise schwache Reaktion auf ACH gesehen werden. Möglicherweise verhindert auch ein infolge einer Akkumulation von Bronchialsekret entstandener Film über der Schleimhaut die Reizung der parasympatischen Nervenendigungen (30),

die die Reflexbronchokonstriktion übermitteln (48).

3.2 Mögliche Ursachen und Beeinflussung der ACH-Empfindlichkeit:

Während einer akuten Bronchitis konnten wir in 2 Fällen eine starke Zunahme der ACH-Empfindlichkeit beobachten. Außerdem läßt unsere Längsschnittuntersuchung vermuten, daß eine erfolgreiche Therapie der Bronchitis zur Verminderung der Acetylcholin-Empfindlichkeit führt. Auch entspricht das Ergebnis des ACH-Testes weitgehend den subjektiven Angaben der Patienten über die bronchitische Symptomatik. So berichtet auch DEBELIC (19), daß Pollinosis-Kranke während der Blütezeit wesentlich stärker auf ACH reagieren, als in der pollenfreien Zeit.

Alle diese Befunde, sowie die bei Patienten mit bronchitischem Syndrom überwiegend gefundene verstärkte Reaktion auf ACH sprechen für die Annahme, daß die erhöhte Reagibilität ihre Ursache in einer geschädigten Bronchialschleimhaut hat. SIMONSSON und Mitarb. (64) vertreten ebenfalls die Auffassung, daß eine geschädigte Bronchialschleimhaut die Ursache für die leichtere Irritabilität der Luftwege darstellt. Gestützt wird diese Meinung durch experimentelle Ergebnisse:

So konnte durch Inhalation von SO_2 die Empfindlichkeit des Bronchialbaumes gegenüber ACH beträchtlich gesteigert werden (30, 73), vermutlich als Ausdruck einer Schädigung durch die auf der Bronchialschleimhaut entstehende schweflige Säure (26).

Auch nach Inhalation proteolytischer Enzyme war eine gesteigerte Empfindlichkeit zu beobachten (75).

Wir nehmen daher an, daß die im ACH-Test geprüfte Reagibilität Schlüsse auf eine latente Schädigung der Luftwege bereits in einem frühen Stadium gestattet, in dem in der üblichen Funktionsdiagnostik noch keine Einschränkungen vorhanden sein müssen. Eine Erklärung der Hyperreagibilität bei einzelnen Gesunden bietet die Annahme einer erhöhten, latenten Krankheitsbereitschaft für die Entwicklung einer chronisch obstruktiven Bronchopneumopathie.

Möglicherweise ist die Ursache der Hyperreagibilität bei klinisch Gesunden auch darin zu sehen, daß die Umwelteinflüsse bisher nur zu unterschwelligen Reizen geführt haben und erstmals durch die ACH-Inhalation eine im Vergleich mit normal reagierenden Probanden erniedrigte Reizschwelle aufgedeckt wurde.

Auch könnte auf der Basis konstitutioneller Faktoren eine gesteigerte Empfindlichkeit nur gegenüber bestimmten Mediatorsubstanzen wie ACH, Histamin o.a. vorhanden sein.

3.3 Prognostische Bedeutung des Acetylcholin-Testes:

Mit der Ganzkörperplethysmographie steht uns eine Methode zur Verfügung, schon geringe Änderungen des Strömungswiderstandes der Atemwege zu erfassen (78). Darüber hinaus kann mit Hilfe des ACH-Testes eine Aussage über die bronchomotorische Reizbarkeit getroffen werden. Dabei wird als Reizantwort die Bronchokonstriktion geprüft. Beim hyperreagiblen Bronchialsystem finden wir jedoch auch eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber unspezifischen Umweltreizen, wie Nebel, Rauch, Staub und Kaltluft (5, 13, 49, 50, 51, 56, 57, 69, 72).

Die Exposition von Patienten mit hyperreagiblem Bronchialsystem gegenüber diesen alltäglichen Reizen führt, abhängig von Qualität und Quantität des Reizes, zu mehr oder minder starker Bronchokonstriktion, was hinsichtlich der Prognose ungünstig zu beurteilen ist (71).

Die Vermutung liegt nahe, daß die gesteigerte bronchomotorische Reizbarkeit den ersten Schritt der Entwicklung von obstruktiven Atemwegserkrankungen darstellt (73). Dafür sprechen auch die Ergebnisse einer japanischen Arbeitsgruppe, die bei ACH-Empfindlichen häufiger als in Kontrollgruppen Symptome von seiten des Respirationstraktes fand; auch die Tendenz zur Verschlechterung der Symptome war stärker vorhanden (47).

Die passagere Zunahme der Reagibilität, wie sie auf dem Boden akuter Infektionen des Bronchialsystems auftreten kann (54, eigene Ergebnisse) muß jedoch ausgeschlossen bleiben.

Wie sind Gesunde mit abnormer Reaktion auf ACH hinsichtlich der Entwicklung einer unspezifischen obstruktiven Atemwegserkrankung zu beurteilen?

Da das anatomische Substrat der Hyperreagibilität bis heute noch unbekannt ist und der Mechanismus der induzierten Bronchialobstruktion im Detail noch nicht geklärt ist, müssen wir Gesunde mit Acetylcholinempfindlichem Bronchialsystem als die frühest faßbare Stufe in der Entwicklung von obstruktiven Bronchopneumopathien ansehen. Wir konnten bei einem gesunden Probanden mit positivem ACH-Test innerhalb von 6 Monaten das Auftreten chronischer Beschwerden im Sinne einer Bronchitis wie Husten, Auswurf und gelegentlich Atemnot beobachten.

Vermutlich ist jedoch die Dauer des symptomfreien Intervalles individuell verschieden (2 weitere Gesunde mit hyperreagiblem Bronchialsystem zeigten während des Untersuchungszeitraumes keine derartigen Symptome). Auch dürfte das Auftreten von interkurrenten Infekten, die Umwelteinflüsse und die Verhältnisse am Arbeitsplatz die Entwicklung beeinflussen.

Im Schrifttum finden sich weitere Hinweise, daß Probanden mit hyperreagiblem Bronchialsystem für die Entwicklung chronischer Bronchialobstruktionen prädisponiert sind, insbesondere wenn es sich um Personen handelt, die gehäuft bronchokonstriktorischen Reizen ausgesetzt sind.

V. Z u s a m m e n f a s s u n g :

Die Reagibilität des Bronchialbaums von 121 Personen wurde mit einer Versuchsanordnung unter inhalativer Provokation mit Acetylcholin geprüft. Dabei erfolgte die Bestimmung der ventilatorischen und atemmechanischen Lungenfunktionsparameter vor und nach Inhalation von 1%-iger Acetylcholin-Chlorid-Lösung in einer von der Vitalkapazität des Probanden abhängigen Dosierung von ca. 0,2 ml.

Gesunde ($n = 51$), Patienten mit bronchitischer Symptomatik ohne Obstruktion ($n = 32$) und mit Obstruktion ($n = 30$), ferner Patienten mit Lungenerkrankungen ohne bronchitische Symptomatik ($n = 8$) waren Gegenstand der Untersuchung.

Bei den Gesunden stieg der Atemwegwiderstand durchschnittlich um 0,86 cm WS/l/sec (Standard-Abweichung des Einzelwertes = 0,85 cm WS/l/sec). Demnach liegt eine Zunahme bis einschließlich 2,50 cm WS/l/sec im 2 s-Bereich. Höhere Anstiege wurden als abnorm gewertet. 6 % der Gesunden, 38 % der Bronchitiker ohne Bronchialobstruktion, 63 % der Bronchitiker mit Bronchialobstruktion und keine Patienten mit Lungenerkrankungen ohne bronchitische Symptomatik reagierten abnorm. Bei Patienten mit bronchitischer Symptomatik fanden wir signifikant häufiger abnorme Reaktionen als bei Gesunden ($p < 0,001$). Die erneute Prüfung der Reagibilität nach

einem Intervall von 1 bis 4 Wochen ($n = 9$) bzw. 1/2 bis 1 Jahr ($n = 21$) erbrachte ebenfalls Hinweise, daß die Acetylcholin-Empfindlichkeit des Bronchialbaumes mit der bronchitischen Symptomatik einhergeht: Während akuter bronchitischer Infekte war die Reagibilität vorübergehend gesteigert ($n = 2$). Eine Verminderung der Reagibilität auf Acetylcholin-Inhalation war in 4 von 9 Fällen nach Therapie der Bronchitis zu finden. Nachdem bei einem Probanden Symptome einer chronischen Bronchitis aufgetreten waren, zeigte der ACH-Test eine deutliche Zunahme der Empfindlichkeit.

35 % der Allergiker ($n = 37$) und 25 % der Probanden mit negativer allergischer Anamnese ($n = 84$) wiesen eine gesteigerte ACH-Empfindlichkeit auf. Bei Rauchern ($n = 53$) fanden wir in 32 % abnorme Reaktionen, bei Nichtrauchern ($n = 68$) in 25 % der Fälle. Die Unterschiede sind jedoch statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die differierende ACH-Empfindlichkeit bei Patienten mit Bronchitis, mögliche Ursachen und Beeinflussung der ACH-Empfindlichkeit sowie die prognostische Bedeutung des ACH-Testes werden diskutiert.

Im wesentlichen ergeben sich folgende Schlußfolgerungen:

- (1) Der Acetylcholin-Test hat sich bewährt für die Diagnose funktioneller Atemwegobstruktionen, insbesondere im anfallsfreien Intervall.
- (2) Personen mit einer im ACH-Test erwiesenen Hyperreagibilität des Bronchialbaums sollten bronchokonstriktorische Reize wie Temperaturunterschiede, Rauchen, staubige Umgebung oder Nebel meiden. Sie besitzen wahrscheinlich ein erhöhtes Risiko an einer obstruktiven Bronchopneumopathie zu erkranken.
- (3) Bei Berufstätigen an Arbeitsplätzen mit inhalativen Antigenen und Noxen (Bäcker, Arbeiter im Staubmilieu, Drucker etc.) sind Vorsorgeuntersuchungen mit einem ACH-Test zweckmäßig.
- (4) Die Messung des Atemwegwiderstandes sollte als die empfindlichste Methode zur Erfassung der Aerosolwirkung den Bestimmungen der spirometrischen Größen Vitalkapazität, Tiffeneau-Test, $FEV_{1,0}$ vorgezogen werden.

Verzeichnis der Abkürzungen

ACH	=	Acetylcholin
FEV _{1,0}	=	absolute Ein-Sekundenkapazität
Δ FEV _{1,0}	=	FEV _{1,0 a} - FEV _{1,0 o}
FRC	=	funktionelle Residualkapazität
Δ FRC	=	FRC _a - FRC _o
R	=	Atemwegswiderstand bei Ruheatmung
Δ R	=	R _a - R _o
Tiff.	=	Ein-Sekundenkapazität in Prozent der Vitalkapazität
Δ Tiff.	=	Tiff. _a - Tiff. _o
VK	=	Vitalkapazität
Δ VK	=	VK _a - VK _o
Index _o	=	Wert vor ACH-Inhalation
Index _a	=	Wert nach ACH-Inhalation
Index _I	=	Parameter bei der Erstuntersuchung
Index _{II}	=	Parameter bei der Nachuntersuchung

Literatur-Verzeichnis

- 1 AMREIN, R., KELLER, R., JOOS, H., HERZOG, H.:
Neue Normalwerte für die Lungenfunktionsprüfung mit
der Ganzkörperplethysmographie
Dtsch.Med.Wschr. 94:1785 (1969)
- 2 ASTIN, T., PENMAN, R.:
Airway obstruction due to hypoxaemia in patients with
chronic lung disease
Am.Rev.Resp.Dis. 95:567 (1967)
- 3 BAJAN, A.:
Das Rauchen als Qualitativfaktor in klinischer und
funktioneller Hinsicht bei Kranken mit chronischer
Bronchitis
Prax.Pneumol 27:649 (1974)
- 4 BAKRAN, I.jr., DE MILAS, H., MARCIC, I., ULMER, W.:
Beeinflussung der Atemwegsobstruktion durch kombinierte
Katecholamin-Atropin-Therapie.
Respiration, 29:40 (1972)
- 5 BIEBRICHER, W., ULMER, W.:
Untersuchungen zur Frage der verstärkten Reizbarkeit
des Bronchialsystems.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 69:676 (1963)
- 6 BOUHUYS, A.:
Response to inhaled histamin in bronchial asthma and
in byssinosis.
Am.Rev.Resp.Dis. 95:89 (1967)
- 7 BRUCHHAUSEN, D., HASCHEM, J., BAACK, G., RICKEN, D.:
Medikamentöse Provokation von Bronchospasmen bei Asthma-
tikern
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 77:1321 (1971)

- 8 BÜHLMANN, A., ROSSIER, P.:
Klinische Pathophysiologie der Atmung
Springer Verlag Berlin 1970
- 9 CADE, J., WOOLCOCK, A., REBUCK, A., PAIN, M.:
Lung mechanics during provocation of asthma
Clin.Sci. 40:381 (1971)
- 10 CADE, J., PAIN, M.:
Lung function in provoked asthma: responses to inhaled
urea, methacholine and isoprenaline.
Clin.Sci. 43:759 (1972)
- 11 COLEBATCH, H., OLSEN, C., NADEL, J.:
Pulmonary arterial blood supply to peripheral airways:
effect of acetylcholine, serotonin and histamin.
Circulation, 26:700 (1962)
- 12 COLEBATCH, H., OLSEN, C., NADEL, J.:
Effect of histamin, serotonin and acetylcholine on
the peripheral airways.
J.app.Physiol. 21:217 (1966)
- 13 CONSTANTINE, H., DAUTREBANDE, L., KALTREIDER, N.,
LOVEJOY, F., MORROW, P., PERKINS, P.:
Influence of carbachol and of fine dust-aerosols upon
the breathing mechanics and the lung volumens of normal
subjects and of patients with chronic respiratory disease
before and after administering sympathomimetic aerosols.
Arch.Int.Pharmacodyn CXXIII No.1-2, 239 (1959)
- 14 CURRY, J.:
Comparative action of acetyl-beta-methyl-choline and
histamine on respiratory tract in normals, patients with
hay fever and subjects with bronchialasthma
J.Clin.Invest. 26:430 (1947)

- 15 CURRY, J., LOWELL, F.:
Measurement of vitalcapacity in asthmatic subjects
receiving histamine and acetyl-beta-methyl-choline
J.Allergy 19:9 (1948)
- 16 DALE, H.:
The action of certain esters and esters of choline
and their relation to muscarine.
J.Pharmacol.Exp.Ther. 6:147 (1914)
- 17 DAUTREBANDE, L., LOVEJOY, F., CONSTANTINE, H.:
Comparative study of some methods used for determining
constriction and dilation of the airways after ad-
ministering pharmacological or dust aerosols. Sensitivity
of the plethysmographic method.
Arch.Int.Pharmacodyn. CXXXX, No. 3-4, 469 (1960)
- 18 DEBELIC, M.:
Ein einfacher und registrierbarer inhalativer Provokations-
test.
Acta Allerg. 23:103 (1968)
- 19 DEBELIC, M.:
Inhalativer Acetylcholintest bei chronischen unspezifischen
Atemwegkrankungen
Dtsch.Med.Wschr. 100:1163 (1975)
- 20 DE KOCK, M., NADEL, J., ZWI, S., COLEBATCH, H., OLSEN, C.:
New method for perfusing bronchial arteries: Histamine
bronchoconstriction and apnea.
J.appl.Physiol. 21:185 (1966)
- 21 DIRNAGL, K.:
Technisch-physikalische Grundlagen der Inhalations-
therapie mit Aerosolen in ihrer Bedeutung für die
Auswahl von Aerosolgeräten.
Dtsch.Med.J. 22:245 (1971)

- 22 DONALD, Y., STANLEY, Y., GALANT, P., WARREN M.GOLD:
Inhibition of antigen-induced bronchoconstriction by
atropine in asthmatic patients.
J.appl.Physiol. 32:823 (1972)
- 23 FRUHMANN, G., KLÖTZER-VIERHUB, S.:
Ergebnisse der Ganzkörper-Plethysmographie und ihre
Beziehung zu Erkrankungen der Atmungsorgane
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 73:856 (1967)
- 24 HERXHEIMER, H.:
Bronchialobstruction induced by allergens, histamine
and acetyl-beta-methyl-cholinechlorid.
Int.Arch.Allergy 2:27 (1951)
- 25 HERXHEIMER, H.:
Atropine cigarettes in asthma and emphysema
Brit.Med.J. 2:167 (1959)
- 26 HERZOG, H.:
Neue Aspekte der chronischen Bronchitis
Dtsch.Med.Wschr. 85:2269 (1960)
- 27 ISLAM, M., KAMMLER, E., KILIAN, J., WALTER, F., WELLER, W.,
ULMER, W.:
Der Einfluß biogener Amine auf die Atmung und den kleinen
Kreislauf bei Histamininhalation und nachfolgender
Antihistamingabe.
Pneumonologie, 143:336 (1970)
- 28 ISLAM, M., RASCHE, B., VASTAG, E., ULMER, W.:
Empfindlichkeitssteigerung der Bronchialmuskulatur durch
proteolytische Fermente im Sputum.
Pneumonologie, 146:232 (1971)
- 29 ISLAM, M., RASCHE, B., VASTAG, E., ULMER, W.:
Über den Wirkungsmechanismus von Histamin in den Atemwegen
Respiration, 29:538 (1972)

- 30 ISLAM, M., VASTAG, E., ULMER, W.:
Sulphur-Dioxide induced bronchial hyperreactivity against
acetylcholine.
Int.Arch.Arbeitsmed. 29:221 (1972)
- 31 ISLAM, M., ULMER, W.:
Über die Rolle von Serotonin als Bronchokonstriktor.
Pneumonologie 148:135 (1973)
- 32 ISLAM, M., ULMER, W.:
Der Wirkungsmechanismus von Serotonin (5-Hydroxytryptamin)
und Histamin bei der Atemwegsobstruktion.
Respiration 30:360 (1973)
- 33 ISLAM, M., KÖNN, G., OELLING, W., ULMER, W., WELLER, W.:
Experimentelles proteolytisches Lungenemphysem und
die Lungenfunktion
Pneumonologie, 151:55 (1974)
- 34 JAEGER, M., OTIS, A.:
Measurement of airway resistance with a volume displace-
ment body plethysmograph
J.appl.Physiol. 19:813 (1964)
- 35 KAPFERER, J.:
Tiefeninhalation mit Aerosolen und Lungenfunktion
Zschr.Aerosolforsch. 3:232 (1954)
- 36 KAPFERER, J.:
Die Lungenfunktionsprüfung mit Aerosolen
Zschr. Aerosolforsch. 5:152 (1956)
- 37 KAMMLER, E., WELLER, W., ISLAM, M., SELL, R., ULMER, W.:
Der Einfluß biogener Amine auf die Atmung und den
kleinen Kreislauf. I.Mitteilung.
Pneumonologie, 142:67 (1970)

- 38 KARCEWSKI, W., WIDDICOMBE, J.:
The role of the Vagus nerves in the respiratory and circulatory reactions to anaphylaxis in rabbits.
J.Physiol.London 201:293 (1969)
- 39 KLEINSORGE, H., JÄGER, L.:
Pharmakodiagnostik beim Asthma bronchiale
Med.Klin. 56:781 (1961)
- 40 KOTTEGODA, S., MOTT, J.:
Cardiovascular and respiratory actions of 5-Hydroxytryptamine in the cat.
Brit.J.Pharmacol. 10:66 (1955)
- 41 LEUSCHNER, A., ULMER, W.:
Untersuchungen über Beziehungen zwischen intrathorakalem Gasvolumen, Vitalkapazität, Ein-Sekundenwert und Strömungswiderstand in den Atemwegen sowie über die Zuverlässigkeit des Ein-Sekundenwertes als Maß des Strömungswiderstandes.
Beitr.Klin.Tuberk. 136:289 (1967)
- 42 LEUSCHNER, A., ULMER, W.:
Bronchitishäufigkeit bei stärkerer Staubbelastung.
Arch.Gewerbepath. Gewerbehyg. 23:251 (1967)
- 43 MAKINO, S.:
Clinical significance of bronchial sensitivity to acetylcholine and histamine in bronchial asthma
J.Allergy, 38:127 (1966)
- 44 MATTHYS, H.:
Lungenfunktionsdiagnostik mittels Ganzkörperplethysmographie.
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1972
- 45 MEIER, R., KRAFT, H.:
Die Bedeutung der vagalen Atemphasenregulation für die Wirkung bronchokonstriktorischer Pharmaka.
Naunyn-Schmiedberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 234:1 (1958)

- 46 MILLS, J., WIDDICOMBE, J.:
Role of the Vagus nerves in anaphylaxis and histamin-induced bronchoconstriction in guinea-pigs.
Brit.J.Pharmacol. 39:724 (1970)
- 47 MIYAMOTO, T., KABE, J., ISHIZAKI, T.:
Follow-up studies in subjects with airway tract sensitive to acetylcholine.
Am.Rev.Resp.Dis. 106:475 (1972)
- 48 NADEL, J., SALEM, H., TAMPLIN, B., TOKIWA, Y.:
Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of sulphur dioxide.
J.appl.Physiol. 20:164 (1965)
- 49 NOLTE, D., ULMER, W.:
Der Einfluß kalten Wetters auf die Lungenresistance
Beitr.Klin.Tuberk. 134:54 (1966)
- 50 NOLTE, D.:
Reizbarkeit des Bronchialsystems gegenüber exogenen Noxen.
Med.Klin. 66:319 (1971)
- 51 NOLTE, D.:
Die akute Bronchokonstriktion als Reaktion auf Umweltfaktoren.
Pneumonologie 148:187 (1973)
- 52 NOLTE, D.:
Klinik und Funktionsdiagnostik des Asthma bronchiale aus internistischer Sicht.
Prax.Pneumol. 28:144 (1974)
- 53 OSHIMA, Y., ISHIZAKI, T., MIYAMOTO, T., KABE, J., MAKINO, S.:
A study of Tokyo-Yokohama asthma among Japanese.
Am.Rev.Resp.Dis. 90:932 (1964)
- 54 PARKER, C., BILBO, R., REED, D.:
Methacholine aerosol as test for bronchial asthma
Arch.Int.Med. 115:452 (1965)

- 55 PODLESCH, J., ULMER, W.T.:
Die Ganzkörperplethysmographie
Beitr.Klin.Tuberk. 133:305 (1966)
- 56 REICHEL, G., FELDMANN, A., REESCHUCH, K., ULMER, W.T.:
Die Lungenfunktion in Ruhe und bei Belastung vor und
nach der Arbeit unter Tage.
Med.Thorac 19:13 (1962)
- 57 REICHEL, G.:
Untersuchungen zur Frage der Überempfindlichkeit
des Bronchialsystems.
Allergie u. Asthma 10:146 (1964)
- 58 REICHEL, G., ULMER, W.T., BUCKUP, H., STEMPER, G.,
WERNER, U.:
Die chronisch obstruktiven Atemwegserkrankungen des
Bergmannes.
Dtsch.Med.Wschr. 94:2375 (1969)
- 59 REICHEL, G., ULMER, W.T., VASTAG, E.:
The role of acetylcholine as a bronchoconstrictive
mediator in chronic bronchitis and allergic asthma.
Meeting on Bronchodilation, Dublin, Ireland, 11-13 May 1972
Communications and Abstracts pp 59-60
- 60 RESSL, J.:
Kritische Bemerkungen zur Bewertung des Atemstoßes.
Zschr.Inn.Med. 19:652 (1964)
- 61 SADOUL, P., AUBERTIN, N.:
Wert des Acetylcholin-Aerosols in der Bestimmung der
Funktionsstörung bei Silikose.
Zschr. Aerosolforsch. 5:161 (1956)
- 62 SAVRAN, B., DEBELIC, M.:
Bronchomotorische Reagibilität bei chronisch-obstruktiven
Atemwegserkrankungen.
Med.Klin. 66:1798 (1971)

- 63 SIMONSSON, B.:
Clinical and physiological studies on chronic bronchitis.
III. Bronchial reactivity to inhaled acetylcholine.
Acta Allergologica 20:325 (1965)
- 64 SIMONSSON, B., JACOBS, F., NADEL, J.:
Role of autonomic nervous system and the cough reflex
in the increased responsiveness of airways in patients
with obstructive airway disease.
J.Clin.Invest. 46:1812 (1967)
- 65 SLUIS-CREMER, G., WALTERS, L., SICHEL, H.:
Chronic bronchitis in miners and non-miners: an epidemiological survey of a community in the gold-mining area in the Transvaal.
Brit.J.Ind.Med. 24:1 (1967)
- 66 STANEK, V., FODOR, J., HEJL, Z., WIDINSKY, J., CHARVAT, P., SANTRUCEK, M., ZAJIC, F., VAVRIK, M.:
A contribution to the epidemiology of chronic bronchitis.
Acta med.Scand. 179:737 (1966)
- 67 STERLING, G., HOLST, P., NADEL, J.:
Effect of CO_2 and pH on bronchoconstriction caused by serotonin v.s. acetylcholine
J.appl.Physiol. 32:39 (1972)
- 68 TIFFENEAU, R.:
Hypersensibilite Cholinergo-Histaminique Pulmonaire De`L Asthmatique.
Acta Allerg. 5:187 (1958)
- 69 ULMER, W.:
Unspezifische chemisch-physikalische Reize als Ursache von Asthma-Anfällen.
Schweiz.Med.Wschr. 96:941 (1966)

- 70 ULMER, W.:
Inhalationstherapie mit Atropin-Derivaten.
Med.Klin. 66:326 (1971)
- 71 ULMER, W.:
Die chronische Bronchitis.
Edition, Hoffmann-La Roche AG Grenzach/Baden, 1972
- 72 ULMER, W.:
Staub am Arbeitsplatz.
Arbeitsmed.Kolloquium d.Hauptverbandes d. gewerblichen
Berufsgenossenschaften e.V., München, 1973
- 73 ULMER, W.:
Inhalative Noxen: Schwefeldioxyd.
Pneumonologie, 150:83 (1974)
- 74 ULMER, W., DORSCH, J., IRAVANI, J., SCHÜLER, K., STEMPER, G.,
VASTAG, E.:
Anticholinergica als Bronchodilatoren.Beitrag zur Frage
der Bedeutung von Acetylcholin als bronchokonstriktorische
Transmittersubstanz bei Atemwegsobstruktionen.
Arzneimittelforsch. 23:468 (1973)
- 75 ULMER, W., ISLAM, M., BAKRAN, I,jr.:
Untersuchung zur Ursache der Atemwegsobstruktion und des
überempfindlichen Bronchialsystems.
Dtsch.Med.Wschr. 96:1759 (1971)
- 76 ULMER, W., ISLAM, M.:
Die Acetylcholinempfindlichkeit des Bronchialbaumes.
Respiration 31:137 (1974)
- 77 ULMER, W., REICHEL, G.:
Zur Epidemiologie der chronischen Bronchitis und deren
Zusammenhang mit der Luftverschmutzung.
Dtsch.Med.Wschr. 51:2549 (1970)

- 78 ULMER, W., REIF, E., WELLER, W.:
Die obstruktiven Atemwegserkrankungen.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1966
- 79 VALENTIN, H., SZADKOWSKI, D., WOITOWITZ, H.:
Chronische Bronchitis und Staubbelastung am Arbeitsplatz
aus klinischer und funktionsanalytischer Sicht.
Arbeitsmed., Sozialmed., Arbeitshyg., 2:125 (1967)
- 80 VALENTIN, H., WOITOWITZ, H.:
Chronische Bronchitis und Lungenemphysem als arbeits-
medizinisches Problem.
Internist, 5:165 (1967)
- 81 WERNER, M., RUPPERT, V.:
Praktische Allergie-Diagnostik.
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, 1968
- 82 WIDDICOMBE, J., KENT, D., NADEL, J.:
Mechanism of bronchoconstriction during inhalation of
dust.
J.appl.Physiol. 17:613 (1962)
- 83 WIEMER, W.:
Zur Wirkung des Acetylcholins auf die Atmung:
I. Die Bedeutung der Sinuschemorezeptoren und Nn. vagi
bei intravenöser Applikation.
Pflügers Arch.Ges.Physiol. 275:381 (1962)

L e b e n s l a u f

Am 20.5.1950 wurde ich, Gerhard Johann König, als erstes Kind des Handelsvertreters Heinz König und seiner Ehefrau Maria, geb. Schreiegg, in Thannhausen geboren.

1970 legte ich am Simpert-Kraemer-Gymnasium Krumbach die Reifeprüfung ab. Das Studium der Medizin begann ich im Wintersemester 1970/71 an der Ludwigs-Maximilians-Universität München.

Am 11.6.1976 schloß ich dort meine Ausbildung mit dem medizinischen Staatsexamen ab.

Herrn Prof. Fruhmann danke ich für die Überlassung
des Themas, für die Unterstützung und die Beratung
während der Durchführung der Arbeit.

Herrn Akad.Dir.Dirnagl gilt mein Dank für die
Beratung bei statistischen Fragen.

